



**HAL**  
open science

## Evaluation, à l'aide de modèles à classes latentes, des performances diagnostic des tests ELISA commercialisés pour le diagnostic sérologique des infections par *Coxiella burnetii* chez les ruminants domestiques

T. Lurier, Elodie Rousset, Patrick Gasqui, Carole Sala, Clément Caustre, David Abrial, Eric Morignat, Pascal Dufour, Renée de Cremoux, Kristel Gache, et al.

### ► To cite this version:

T. Lurier, Elodie Rousset, Patrick Gasqui, Carole Sala, Clément Caustre, et al.. Evaluation, à l'aide de modèles à classes latentes, des performances diagnostic des tests ELISA commercialisés pour le diagnostic sérologique des infections par *Coxiella burnetii* chez les ruminants domestiques. 17ème Rencontre des Microbiologistes du Pôle Clermontois, Apr 2021, Clermont-Ferrand, France. hal-03339453

**HAL Id: hal-03339453**

**<https://hal.inrae.fr/hal-03339453v1>**

Submitted on 29 Apr 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Evaluation, à l'aide de modèles à classes latentes, des performances diagnostic des tests ELISA commercialisés pour le diagnostic sérologique des infections par *C.burnetii* chez les ruminants domestiques.

**17ème Rencontre des Microbiologistes du Pôle Clermontois**

**Jeudi 8 avril 2021**

Thibaut Lurier, Elodie Rousset, Patrick Gasqui, Carole Sala, Clément Claustre, David Abrial, Philippe Dufour, Renée de Crémoux, Kristel Gache, Marie-Laure Delignette-Muller, Florence Ayrat, Elsa Jourdain



VetAgro Sup



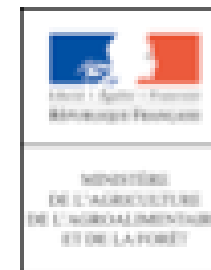
L'action sanitaire ensemble

**GDS**  
France

**anses**  
agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger






RESEARCH ARTICLE

Open Access

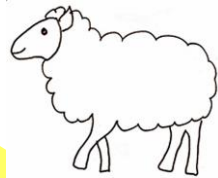
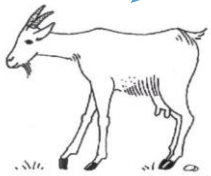


# Evaluation using latent class models of the diagnostic performances of three ELISA tests commercialized for the serological diagnosis of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants<sup>c</sup>

Thibaut Lurier<sup>1,2,3\*</sup> , Elodie Rousset<sup>4</sup>, Patrick Gasqui<sup>1</sup>, Carole Sala<sup>5</sup>, Clément Claustre<sup>1</sup>, David Abrial<sup>1</sup>,  
Philippe Dufour<sup>4</sup>, Renée de Crémoux<sup>6</sup>, Kristel Gache<sup>7</sup>, Marie Laure Delignette-Muller<sup>8</sup>, Florence Ayrat<sup>2</sup>  
and Elsa Jourdain<sup>1</sup>

# La fièvre Q, une zoonose transmise par les ruminants

**Troubles de la reproduction**  
AVORTEMENTS  
(métrites ?)



Ruminants  
= principaux  
réservoirs

**Contamination des bâtiments et  
de l'environnement extérieur par  
*Coxiella burnetii***

**DISSEMINATION A DISTANCE (vent)**  
(épandage, pâturage)

Humains  
= culs-de-sac  
épidémiologiques



**Asymptomatique (souvent)**

**Fièvre Q aiguë (primo-infection)**

- syndrome fébrile non spécifique

**Fièvre Q chronique**

- Fatigue chronique, Infections de prothèses de valves cardiaques, ...

**Contact direct avec des animaux non indispensable :**  
la maladie peut aussi affecter des populations ne travaillant pas dans les filières d'élevage

# Des difficultés diagnostiques chez les ruminants domestiques

- Diagnostic direct : **Excrétion intermittente** dans le lait, les sécrétions vaginales et les fèces
  - Culture : obligatoirement dans un laboratoire P3, long, cher et peu sensible
  - PCR : rapide et sensible, mais uniquement pour les animaux excréteurs
- **Diagnostic indirect** : Mise en évidence d'anticorps dirigés contre *C. burnetii*
  - Méthodes ELISA recommandées par l'OIE, mais...
  - **Peu d'information sur les Se et Sp** des méthodes commercialisées en France
  - Limites d'interprétation des résultats sérologiques sur le terrain
    - Interprétation des statuts sérologiques (infection en cours/passée)
    - Présence potentielle de faux positifs ou faux négatifs

# Description des trois kits ELISA commercialisés en France

- 3 kits sérologiques ELISA différents commercialisés en France

⇒ Globalement, en fonction des espèces et des études :

- Se variant entre 70 et 100%
- Sp variant entre 90 et 100%

- **Aucun d'entre eux ne peut être considéré comme un Gold standard** à Se et Sp = 100%
- Problématique de l'évaluation des tests diagnostiques en l'absence de Gold Standard
  - Estimation des **Se et Sp relatives** par rapport à un test de référence imparfait
  - D'autant plus **biaisé** que le test de référence est imparfait ou que les deux tests sont conditionnellement dépendants

# Modèles à classes latentes

- Estimation des caractéristiques de **plusieurs tests binaires** :
  - Considérons 2 tests appliqués à une population dans laquelle la prévalence de la maladie est  $P$

	Test 2 positif	Test 2 négatif
Test 1 positif	$p_{11} = Se_1 \times Se_2 \times P + (1 - Sp_1) \times (1 - Sp_2) \times (1 - P)$	$p_{10} = Se_1 \times (1 - Se_2) \times P + (1 - Sp_1) \times Sp_2 \times (1 - P)$
Test 1 négatif	$p_{01} = (1 - Se_1) \times Se_2 \times P + Sp_1 \times (1 - Sp_2) \times (1 - P)$	$p_{00} = (1 - Se_1) \times (1 - Se_2) \times P + Sp_1 \times Sp_2 \times (1 - P)$

- 3 degrés de liberté (DL) pour 5 paramètres à estimer ( $P \ Se_1 \ Sp_1 \ Se_2 \ Sp_2$ )
  - En revanche, si on se place dans **deux populations de prévalences différentes**
- ⇒ **6 DL pour 6 paramètres** à estimer ( $P_1 \ P_2 \ Se_1 \ Sp_1 \ Se_2 \ Sp_2$ )
- ⇒ Il est alors possible d'estimer tous les paramètres

# Problématique liée à la dépendance conditionnelle au statut vis-à-vis de la maladie

- Est-ce que les kits ont tendance à **se tromper en même temps** chez les vrais séropositifs et séronégatifs ?
- Chez les vrais « séropositifs » : probablement
  - Si le taux d'anticorps est bas, les DO seront probablement basses pour les trois kits
  - Si souches « particulières » : présence d'anticorps spécifiques à certains kits (ex.: deux kits donnant des résultats concordants et l'autre non)
- Chez les vrais « séronégatifs » : moins évident
  - Seulement si réaction croisée commune entre les trois réactifs avec un autre agent infectieux
  - Sinon plutôt erreurs indépendantes d'un kit à l'autre



# Prise en compte de la dépendance conditionnelle

## Nécessité de prendre en compte la dépendance conditionnelle

→ Ajout de termes correcteurs additifs sur les probabilités

	Réactif 2 positif	Réactif 2 négatif
Réactif 1 positif	$p_{11} = (Se_1 \times Se_2 + \gamma_{se}) \times P + ((1 - Sp_1) \times (1 - Sp_2) + \gamma_{sp}) \times (1 - P)$	$p_{10} = (Se_1 \times (1 - Se_2) - \gamma_{se}) \times P + ((1 - Sp_1) \times Sp_2 - \gamma_{sp}) \times (1 - P)$
Réactif 1 négatif	$p_{01} = ((1 - Se_1) \times Se_2 - \gamma_{se}) \times P + (Sp_1 \times (1 - Sp_2) - \gamma_{sp}) \times (1 - P)$	$p_{00} = ((1 - Se_1) \times (1 - Se_2) + \gamma_{se}) \times P + (Sp_1 \times Sp_2 + \gamma_{sp}) \times (1 - P)$

- Plus de paramètres donc **moins facilement identifiables**
- Potentiellement **non identifiable** en fonction du niveau de dépendance et du **statut latent/réel mesuré**

# Objectifs de l'étude

- Estimer les **sensibilités et spécificités** des kits ELISA fièvre Q commercialisés pour les ruminants
  - **Avec prise en compte de la dépendance conditionnelle** entre les kits
- Estimer les **sensibilités et spécificités troupeaux** des kits ELISA fièvre Q commercialisés pour les ruminants
  - Pour différentes tailles d'échantillon
- Fournir une première estimation des **prévalences inter et intraélevage** en prenant en compte l'incertitude diagnostique des tests

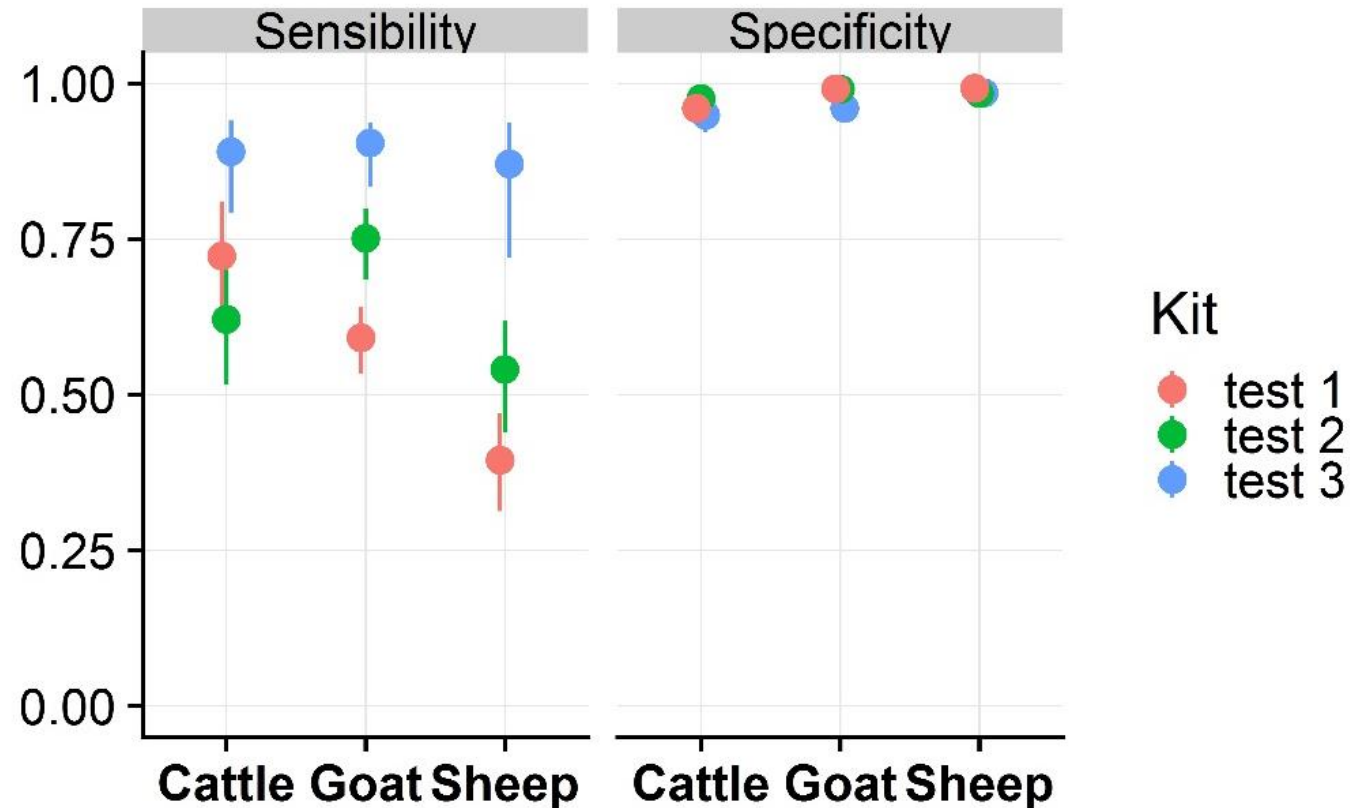
# Sérums analysés

- Sous-échantillons de l'étude de *Gache et al. 2017* (10 départements « pilotes »)  
= Projet KitEval4500 financé par l'Anses, GDS France et la DGAL
- Inclusion de **150 animaux** issus de **10 troupeaux** dans **chaque département**
  - 1413 bovins issus de 106 troupeaux
  - 1474 caprins issus de 103 troupeaux
  - 1432 ovins issus de 99 troupeaux
- Échantillons collectés et analysés en 2014 avec les trois kits ELISA au LNR
- Seuils de positivité **fournis par le constructeur**

Espèce	Nombre de	Département									
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Bovin	Troupeaux	10	12	11	13	12	12	10	12	13	1
	Animaux	143	157	150	181	155	161	155	150	152	9
Caprin	Troupeaux	11	11	12	12	11	9	11	1	12	13
	Animaux	154	161	201	175	152	134	146	11	153	187
Ovin	Troupeaux	11	11	10	10	11	11	11	10	11	3
	Animaux	165	162	149	145	155	157	161	146	156	36

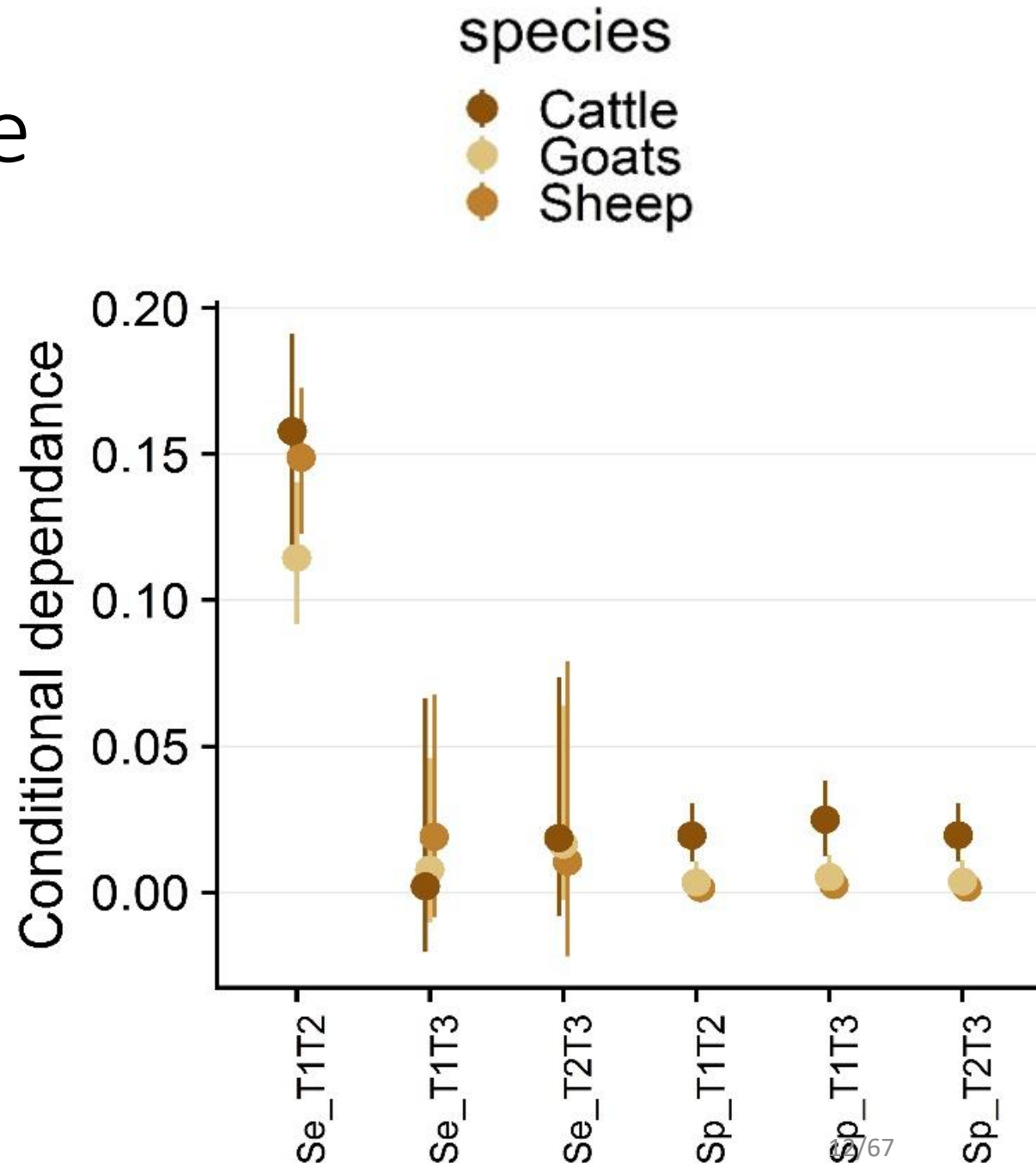
# Résultats

- Sensibilité **faible** au niveau individuel en particulier chez ovins
- Les trois kits ont une bonne **spécificité**
  - Légèrement moins chez les bovins
- **Kit 3 plus sensible** que les autres
- Les trois kits ne sont pas aussi performants selon l'espèce de ruminants



# Dépendance conditionnelle

- Dépendance forte entre les kits 1 et 2 chez les « séropositifs »
  - Relativement faible entre le kit 3 et les deux autres
  - Négligeable chez les « séronégatifs » (sauf chez les bovins)
- ⇒ Les kits 1 et 2 ont tendance à se tromper ensemble pour identifier les « séropositifs »
- ⇒ Les kits se trompent peu et de façon indépendante pour les « séronégatifs », **sauf chez les bovins**



# Discussion : Intérêt et validité du modèle

- **Estimation non biaisée** des Se et Sp car elle ne repose pas sur un Gold standard imparfait
- Statut latent : « **avoir des anticorps contre *C. burnetii*** »
  - Transposable pour faire du dépistage sérologique
- Comparaisons avec les autres études
  - **Spécificités estimées concordantes**
  - **Se plus faible**
  - ⇒ **Meilleure prise en compte de la dépendance conditionnelle chez les séropositifs**
- Forte dépendance conditionnelle entre les kits 1 et 2
  - Effet des seuils de positivité relativement plus élevés pour ces deux kits?

# Perspectives et autres applications

- N'importe quelle autre maladie du moment que :
  - **Plusieurs tests diagnostiques** qui mesurent le même statut latent
  - Appliqués sur les mêmes individus
  - **Dans des populations** de prévalences différentes
- Hypothèse à vérifier
  - **Attention au statut latent mesuré**
  - **Constance des Se et Sp** dans les différentes populations
  - **Indépendances conditionnelles** vis-à-vis du statut

# Merci de votre attention

- Financements
  - ANSES
  - DGAL
  - GDS France
  - INRAE
  - VetAgro Sup
- Remerciements
  - Plateforme ESA
  - Les éleveurs qui ont participé à l'étude
  - Les vétérinaires qui ont réalisé les prélèvements
  - Les laboratoires vétérinaires départementaux qui ont collecté et analysé les prélèvements
  - GDS France et les GDS départementaux qui ont organisé la campagne localement



VetAgro Sup



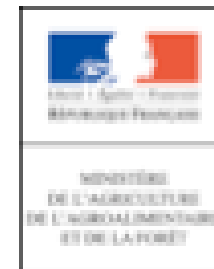
*L'action sanitaire ensemble*

**GDS**  
France

**anses**  
agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*



**INRAE**  
la science pour la vie, l'humain, la terre